

Barbara Radecka¹, Tomasz Osiński²¹Oddział Onkologii Klinicznej, Opolskie Centrum Onkologii im. prof. T. Koszarowskiego w Opolu²Zakład Diagnostyki Obrazowej, Opolskie Centrum Onkologii im. prof. T. Koszarowskiego w Opolu

Kontrowersje dotyczące radiologicznej oceny odpowiedzi na leczenie u chorej na rozsianego raka piersi z nadmierną ekspresją HER2 leczonej lapatynibem z kapecytabiną — rola współpracy radiologa i klinicysty

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. A: A12–A14

W październiku 2006 r. u 46-letniej kobiety po menopauzie rozpoznano miejscowo zaawansowanego raka piersi lewej (cT4bN2M0) z owrzodzeniem skóry i zniszczeniem znacznej części gruczołu piersiowego. W okresie roku przed rozpoznaniem stwierdzono wciągnięcie brodawki i nacieki skóry. W wywiadzie rodzinnym odnotowano występowanie raka piersi u matki chorej. W badaniu histopatologicznym wycinka stwierdzono średniozróżnicowanego (G2) raka przewodowego z dobrą ekspresją receptorów steroidowych (ER+++ , PR+++) oraz z nadmierną ekspresją receptora HER2 (+++). Stan sprawności według klasyfikacji *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oceniono na 1.

Leczenie rozpoczęto od chemioterapii; w okresie od listopada 2006 r. do lutego 2007 r. podano 6 kursów chemioterapii według schematu FAC (doksorubicyna, fluorouracyl, cyklofosfamid), uzyskując wyraźną poprawę miejscową, a następnie włączono tamoksyfen. Po rocznej hormonoterapii nastąpiła progresja choroby; stwierdzono progresję miejscową, powiększenie węzła chłonnego w nadobojczy lewym, a w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej 3 ogniska wtórne w wą-

trobie (średnica 40 mm, 10 mm i 10 mm). W kwietniu 2008 r. rozpoczęto leczenie według schematu NF1. Po 4 cyklach chemioterapii, w lipcu 2008 r., stwierdzono dalszą progresję w zakresie wątroby. Stan sprawności według klasyfikacji ECOG nadal wynosił 1, laboratoryjne parametry czynności wątroby były w normie. Zastosowano wówczas chemioterapię trzeciej linii w skojarzeniu z leczeniem celowanym anty-HER2 (docetaksel, kapecytabina i trastuzumab). W okresie od sierpnia do listopada 2008 r. chora otrzymała 6 kursów leczenia skojarzonego, uzyskano stabilizację choroby, a następnie kontynuowała monoterapię trastuzumabem przez kolejne 12 miesięcy. Leczenie to zakończono w grudniu 2009 r. z powodu progresji zmian przerzutowych w wątrobie (zwiększenie się wymiarów zmian, bez nowych ognisk) oraz pojawienia się zmian osteoblastycznych w kręgosłupie lędźwiowo-krzyżowym i nowych guzków w skórze lewej piersi.

W styczniu 2010 r. rozpoczęto leczenie czwartej linii, podając lapatynib i kapecytabinę w ramach programu terapeutycznego w dawkach: lapatynib — 1250 mg/dz. w sposób ciągły i kapecytabina — 2000 mg/m²/dz. przez

Adres do korespondencji: Barbara RadeckaOddział Onkologii Klinicznej, Opolskie Centrum Onkologii im. prof. T. Koszarowskiego w Opolu
ul. Katowicka 66A, 45-060 Opole

Tel.: +48 (77) 441 60 90, faks: +48 (77) 441 60 03

e-mail: brad@onkologia.opole.pl

Tabela 1. Wymiary zmian i schematy ich leczenia

Leczenie	Data badania	Pierwsza zmiana		Druga zmiana	
		Wielkość [mm]	Gęstość [HU]	Wielkość [mm]	Gęstość [HU]
Trastuzumab	15.06.2009	11	BRAK	20	BRAK
	30.09.2009	11	55	30	70
Zakończono leczenie trastuzumabem	29.12.2009	15	65	39	85
Lapatinib + kapecytabina (leczenie rozpoczęto 11.01.2010)	15.04.2010	19	43	31	76
	24.06.2010	26	51	34	71
	10.08.2010	24	50	33	68
	15.11.2010	25	32	35	68

14 dni co 3 tygodnie. W trakcie rocznego leczenia w badaniach tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej i miednicy wykonywanych co 2–3 miesiące nie stwierdzono progresji choroby, zarówno w zakresie wątroby, jak i układu kostnego. Stan miejscowy także wykazuje stabilizację. Chora kontynuuje leczenie przy jego dobrej tolerancji, jej stan ogólny jest dobry.

Analiza obrazów CT wykonanych na przestrzeni 1,5 roku wykazała obecność dwóch zmian w wątrobie, których morfologia wyraźnie zmieniała się przed leczeniem lapatinibem i kapecytabiną i w jego trakcie (tab. 1, trzecia z opisywanych wyjściowo zmian nie uwidoczniła się w kolejnych badaniach). Przed rozpoczęciem tego leczenia (a w trakcie monoterapii trastuzumabem) obie zmiany zwiększyły swoje wymiary i gęstość, co najprawdopodobniej wynikało ze zwiększania się liczby komórek nowotworowych i naczyń krwionośnych w obrębie tych zmian. Po włączeniu leczenia lapatinib/kapecytabina wymiary jednej zmiany nieco wzrosły przy początkowo stabilnych gęstościach. W trakcie dalszego leczenia wymiary były stabilne. Gęstość zmian systematycznie spadała, co szczególnie było zauważalne w odniesieniu do pierwszej zmiany, w której obserwowano rozpad. Należy podkreślić, że wymiary pierwszej zmiany się zwiększyły i chociaż łączna ocena wymiarów obu zmian nie spełniała kryterium progresji według klasyfikacji *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), to jednak klinicysta mógłby uznać, że u chorej nie uzyskuje się już odpowiedzi na leczenie. Wymiary zmian podane w tabeli 1 i na tomogramach wyrażono w mm, a gęstość w jednostkach Hounsfielda (HU), które stosuje się w celu oceny gęstości radiologicznej w skanerach CT.

Zastosowane leczenie pozwoliło na uzyskanie względnie długiego czasu bez progresji choroby, mimo że w badaniach obrazowych nie wykazano typowej odpowiedzi, jaką jest zmniejszenie się wymiarów guza. Zaobserwowano nawet niewielki wzrost wymiarów, jednak

nie dowodzi on postępu choroby. Obecnie, w styczniu 2011 r. stan chorej jest dobry. Nie stwierdza się u niej klinicznych objawów choroby.

Podsumowanie

1. Miarą skuteczności leczenia onkologicznego jest czas przeżycia chorego [1]. Ocena tego parametru w trakcie prowadzonej terapii jest jednak niemożliwa. Możliwa jest natomiast ocena objawów klinicznych i wielkości zmian nowotworowych podczas stosowanej terapii.
2. Coraz częściej stosuje się terapie ukierunkowane molekularnie, które mają odmienny mechanizm działania niż klasyczna chemioterapia; stabilizują one wzrost guza, a przez to nie dają często efektu zmniejszenia wymiarów guza w badaniu radiologicznym. Opieranie się zatem tylko na kryteriach RECIST, których podstawą jest ocena wymiaru guza nowotworowego [2, 3], może nie być właściwe; lek aktywny i powodujący wydłużenie życia chorego może bowiem nie wpływać na zmniejszenie wymiarów guza.
3. Stały rozwój metod obrazowania pozwala coraz częściej na ocenę morfologiczną i czynnościową zmian nowotworowych. Zmiana gęstości guza nowotworowego spowodowana zmianą uwodnienia tkanki nowotworowej jest jednym z kryteriów oceny według skali Choi [4]. Cechę tę można względnie łatwo ocenić w badaniu CT i w określonych sytuacjach klinicznych dobrze koreluje ona z parametrami czasu przeżycia [5].
4. Wprowadzenie nowych technik radiologicznych pozwala na ocenę gęstości zmian nowotworowych, co może być wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie, nawet wówczas, gdy nie obserwuje się zmiany wymiarów guza nowotworowego.

5. Opisane kontrowersje wyraźnie sugerują konieczność ścisłej współpracy klinicysty i radiologa, nie tylko w ramach badań klinicznych, ale także w codziennej praktyce. Informacja o zwiększeniu wymiarów guza jest bowiem zwykle postrzegana jako brak korzyści ze stosowanego leczenia, ale w wybranych sytuacjach klinicznych może być to ocena niewłaściwa.
6. W omawianym przypadku ocena radiologiczna pierwszego ogniska po 3 i 5 miesiącach leczenia lapatynibem i kapecytabiną mogła sugerować rozpoczynającą się progresję. Dalsze oceny jednak wskazują, że kontynuacja leczenia doprowadziła do stabilizacji choroby.

Piśmiennictwo

1. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207–214.
2. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. i wsp. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines). *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 205–216.
3. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. i wsp. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 228–247.
4. Choi H., Charnsangavej C., Faria S.C. i wsp. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG-PET findings. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183: 1619–1628.
5. Choi H., Charnsangavej C., Faria S.C. i wsp. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1753–1759.